

## Proposition de stage

### Parcours Master 2 « Microbiologie, Environnement, Santé »

#### 1. Laboratoire / Entreprise d'accueil :

Intitulé : Biodiversité, résilience et structuration des communautés bactériennes présentes dans les massifs coralliens de l'Atoll de Moruroa.

Adresse : UMR 7205, ISYEB, Equipe Biologie Intégrative des Populations et Evolution Moléculaire, Muséum National d'Histoire Naturelle - EPHE, 16 rue Buffon, 75005 Paris.

Responsable du Laboratoire / Entreprise : Prof. Thierry Wirth

Responsable de l'encadrement : Prof. Thierry Wirth

Téléphone : 01 40 79 80 36

E-mail : wirth@mnhn.fr

#### 2. Titre, description du sujet, approches utilisées, références (1 page maximum) :

**Etude d'association à l'échelle du génome du succès épidémique de souches de *Mycobacterium tuberculosis* multirésistantes impliquées dans des épidémies à large échelle.**

Mots clés : Tuberculose, *Mycobacterium tuberculosis*, épidémie, sélection et GWAS.

Description du projet :

La dynamique de transmission de la tuberculose implique des interactions complexes de facteurs socio-économiques et, éventuellement, microbiologiques. Nous avons développé un cadre d'analyse pour déduire les facteurs de succès épidémique basé sur l'analyse conjointe de données génétiques, épidémiologiques et cliniques. Notre équipe a établi des estimations souche-spécifique de la réussite épidémique d'une bactérie qui repose sur les distances génétiques et qui varie significativement entre les phases épidémiques et endémiques. Proposer un corrélat quantitatif du succès épidémique d'un agent pathogène est difficile en raison de l'absence d'une définition formelle et consensuelle du succès épidémique. C'est pourquoi nous avons défini le succès épidémique comme un concept purement quantitatif et dépendant du temps : le succès épidémique d'un groupe bactérien est proportionnel à la fréquence des événements de transmission associés pendant une période de temps donnée.

Toutes choses étant égales par ailleurs, et en supposant un taux de transmission de la souche plus élevé que le taux de mutation de la souche (ce qui est raisonnable pour la tuberculose), le succès épidémique dans une population en expansion augmente la prévalence plus rapidement que la diversité, ce qui donne une structure plus clonale (c'est-à-dire moins diverse) que les autres sous-populations de l'échantillon. Nous avons construit une mesure de densité en utilisant une adaptation spécifique d'une technique classique non paramétrique, à savoir l'estimation de la densité du noyau (KDE). Dans notre application, les points étaient des haplotypes, les distances, le nombre de différences alléliques par paires et la fonction du noyau était basée sur la distribution géométrique. Dans ce qui suit, nous nous référons aux estimations de densité basées sur la KDE en tant que densités haplotypiques (THD) à différentes échelles temporelles. L'objectif du projet

proposé est de caractériser la base génétique du succès épidémique des souches, en s'éloignant ainsi de l'approche classique et monolithique centrée sur les seuls profils d'antibiotiques.

Pendant le stage, le stagiaire devra:

1) Appliquer l'indice THD (une approximation de l'aptitude épidémique de la souche) à trois grands ensembles de données indépendants couvrant plus de 1 000 génomes de *Mycobacterium tuberculosis*, liés aux principales épidémies récentes de tuberculose MDR en Asie centrale et en Europe occidentale ;

2) Développer une étude quantitative d'association pangénomique afin de détecter les SNPs associés à des scores THD élevés. Les SNPs bien connus impliqués dans la résistance aux antibiotiques seront utilisés comme contrôles positifs afin d'optimiser la méthodologie.

Nous anticipons la détection de corrélations positives avec des gènes impliqués dans la réponse immunitaire de l'hôte, la virulence, la réparation de l'ADN et les systèmes ESX. Enfin, nous espérons découvrir des traits adaptatifs spécifiques à certaines lignées, mais aussi des traits génétiques partagés, convergents, lors d'épidémies indépendantes.

## References:

- Rasigade JP, Barbier M, Dumitrescu O, Pichat C, Carret G, Ronnaux-Baron AS, Blasquez G, Godin-Benham C, Boisset S, Carricajo A, Jacomo V, Fredenucci I, Pérouse de Montclos M, Flandrois JP, Ader F, Supply P, Lina G & Wirth T (2017) Strain-specific estimation of epidemic success provides insights into the transmission dynamics of tuberculosis. **Scientific Reports** 7: 45326.
- Wirth T (2015). Massive lineage replacements and cryptic outbreaks of Salmonella Typhi in Eastern and South Africa. **Nature Genetics** 47: 565-567.
- Merker M, Blin C, Mona S, Duforet-Frebourg N, Lecher S, Willery E, Blum M, Rüsche-Gerdes S, Mokrousov I, Aleksic E, Allix-Béguec C, Antierens A, Augustynowicz-Kopeć E, Ballif M, Barletta F, Beck HP, Barry III CE, Bonnet M, Borroni E, Campos-Herrero I, Cirillo D, Cox H, Crowe S, Crudu V, Diel R, Drobniewski F, Fauville-Dufaux M, Gagneux S, Ghebremichael S, Hanekom M, Hoffner S, Jiao WW, Kalon S, Kohl TA, Kontsevaya I, Lillebæk T, Maeda S, Nikolayevskyy V, Rasmussen M, Rastogi N, Samper S, Sanchez-Padilla E, Savic B, Chola Shamputa I, Shen A, Sng LH, Stakenas P, Toit T, Varaine F, Vukovic D, Wahl C, Warren R, Supply P, Niemann S & Wirth T (2015) Evolutionary history and global spread of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing lineage. **Nature Genetics** 47: 242-249.
- Roetzer A, Diel R, Kohl TA, Rückert C, Nübel U, Blom J, Wirth T, Jaenicke S, Schuback S, Rüsche-Gerdes S, Supply P, Kalinowski J & Niemann S (2013) Whole genome sequencing versus traditional genotyping for investigation of a *Mycobacterium tuberculosis* outbreak: A longitudinal molecular epidemiological study. **PLoS Medicine** 10: e1001387.